

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

**Defective images within this document are accurate representations of
the original documents submitted by the applicant.**

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORS PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

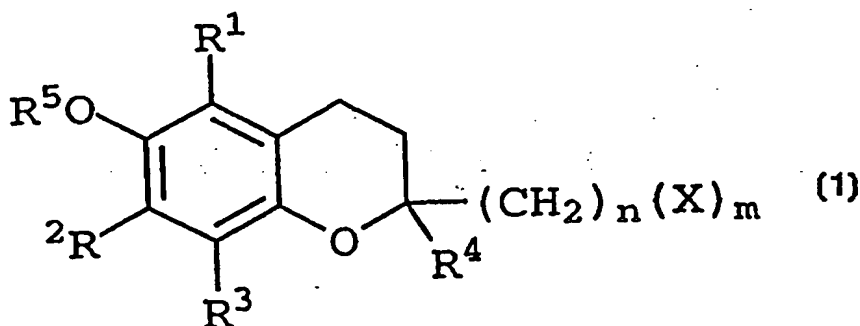
**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



(51) 国際特許分類 A61K 31/70, 9/08 // C07H 15/26	A1	(11) 国際公開番号 WO98/25629 (43) 国際公開日 1998年6月18日(18.06.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04544 (22) 国際出願日 1997年12月10日(10.12.97) (30) 優先権データ 特願平8/329901 1996年12月10日(10.12.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) シーシーアイ株式会社(CCI CORPORATION)[JP/JP] 〒501-32 岐阜県関市新迫間12番地 Gifu, (JP) (71) 出願人 ; および (72) 発明者 吉川敏一(YOSHIKAWA, Toshikazu)[JP/JP] 〒611 京都府宇治市菟道荒槇1-51 Kyoto, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 吉田憲正(YOSHIDA, Norimasa)[JP/JP] 〒606 京都府京都市左京区下鴨北園町76 Kyoto, (JP) 村瀬博宣(MURASE, Hironobu)[JP/JP] 〒502 岐阜県岐阜市長良2435番地の178 Gifu, (JP)	(74) 代理人 弁理士 八田幹雄, 外(HATTA, Mikio et al.) 〒102 東京都千代田区二番町11番地9 ダイバレス二番町 Tokyo, (JP) (81) 指定国 CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC AGENT FOR INFLAMMATORY INTESTINAL DISEASES

(54) 発明の名称 炎症性腸疾患予防および治療剤

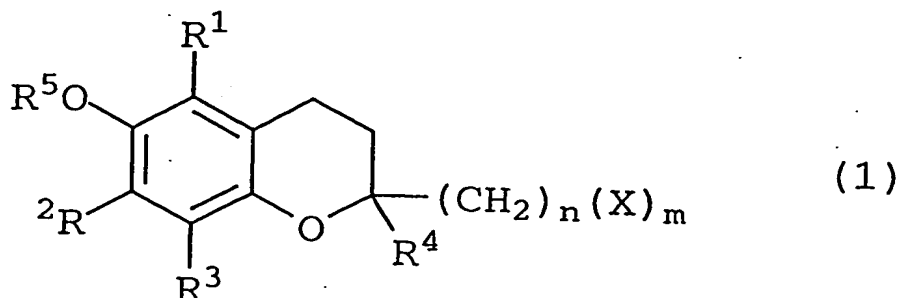


(57) Abstract

A prophylactic and therapeutic agent for inflammatory intestinal diseases comprising as the active ingredient a chromanol glucoside represented by general formula (1), wherein R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 , which may be the same or different, represent each a hydrogen atom or a lower alkyl group; R^5 represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, or a lower acyl group; X represents a monosaccharide residue or an oligosaccharide residue wherein the hydrogen atom(s) of the hydroxyl group(s) in the saccharide residue may be substituted with a lower alkyl group or a lower acyl group; n is an integer of 0 to 6; and m is an integer of 1 to 6. Since it contains as the active ingredient the chromanol glucoside which is soluble in water and possesses excellent antioxidation activity and anti-free radical activity, it can significantly prevent any pathological change in inflammatory intestinal diseases and markedly improve the pathology. Further, it can be made into an aqueous preparation containing the active ingredient in a high concentration and the aqueous preparation can effectively act in a small amount on the affected part to prevent or treat inflammatory intestinal diseases and, since no side effect accompanies, can be very safely used.

(57) 要約

下記一般式 (1)



(ただし、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同一または異なる水素原子または低級アルキル基を表し、 R^5 は水素原子、低級アルキル基または低級アシル基を表し、 X は糖残基中の水酸基の水素原子が低級アルキル基または低級アシル基で置換されていてもよい単糖残基またはオリゴ糖残基を表し、 n は0～6の整数であり、および m は1～6の整数である)で表されるクロマノール配糖体を有効成分とする炎症性腸疾患予防および治療剤である。水溶性で優れた抗酸化作用、抗フリーラジカル作用を有するクロマノール配糖体を有効成分とするので、炎症性腸疾患における病変を顕著に抑制し、病態を飛躍的に改善することができる。また、有効成分を高濃度で含有する水性製剤とすることができ、少量で患部に効果的に作用し、炎症性腸疾患を予防、治療することができるとともに、副作用を伴わないので極めて安全に使用することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BF ベルギー
BG ブルガリア
BH ベナ
BR ブラジル
BS ベラルーシ
BT カナダ
BY 中央アフリカ
CA コンゴ共和国
CC スイス
CH スロベニア
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CO コロンビア
CU キューバ
CY セ浦路ス
CZ チェコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア
EG エジプト
ES スペイン
ET エチオピア
FI フィンランド
FR フランス
GB 英国
GE ジョージア
GH ガナ
GM ガンビア
GN キニア
GW キニア・ビサオ
GR ギリシャ
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギス
KH カンボジア
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セント・ルシア
LI スイス
LK スリランカ

LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドバ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロベニア

SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャド
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UG ウグANDA
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ユーゴスラヴィア
ZW ジンバブエ

SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャド
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UG ウグANDA
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ユーゴスラヴィア
ZW ジンバブエ

明 細 書

炎症性腸疾患予防および治療剤

5 技術分野

本発明は、新規な炎症性腸疾患予防および治療剤に関する。詳しくは、水溶性のクロマノール配糖体を有効成分とする炎症性腸疾患予防および治療剤に関するものである。

10 背景技術

生体内には、フリーラジカルが病的に過剰に生じるのを予防したり生じたフリーラジカルを消去する働きを有する抗酸化酵素および抗酸化物質が存在するが、潰瘍性大腸炎やクローン病等の炎症性腸疾患の患者の腸粘膜では、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）、グルタチオン、 α -トコフェロール等の抗酸化酵素や抗酸化物質が消費され減少していることが知られており（G. D. Buffinton, W. F. Doe: Free. Radic. Biol. Med., 19 (1995) 911-918）、これらの疾患の予防および治療には抗酸化作用をもつ薬剤を投与し抗酸化防御系を強化する方法が有効と考えられている。

20 しかし、フリーラジカルは「諸刃の剣」といわれるように、病態形成にのみ働くのではなく生体防御系としても非常に重要であり、単にすべてのフリーラジカルを消去する訳にはいかず、これが抗フリーラジカル療法の臨床応用を困難にしている最大の原因である。

25 抗酸化作用をもつ薬剤で、潰瘍性大腸炎やクローン病に対する内科的治療薬としてすでに臨床応用されているものとして、古くからステロイド剤とサラゾスルファピリジン（SASP、サラゾピリン）があり、ま

た、基礎的検討がなされているものとして、Mn-SOD、CuZn-SOD等のSOD、アロプリノール、ポラプレジンク等の亜鉛、 α -トコフェロール、グルタチオン、グルタチオンペルオキシダーゼ、21-アミノステロイド、四逆散等の漢方薬、レバミピド等がある。

5 このうち、 α -トコフェロールは代表的なビタミンEであり、クロマン環の6位の水酸基から水素原子を供与してフリーラジカルを消去する機能を有し、抗酸化剤として知られている。

しかしながら、ビタミンEは、その分子内に長鎖の炭化水素基（フィチル基）を有するために、水に溶けない粘稠性の油状物である。このため、生体内のフリーラジカルを抑制、調節する目的でビタミンEを投与する場合には、内服液や注射剤などの溶液の形態での使用はできないという致命的な欠点がある。このような欠点を克服するために、2位のフィチル基をカルボキシル基で置換することにより水溶性が付与された6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸が開発され、トロロックス（Trolox）という名称で水溶性の抗酸化剤として市販されているが、その水溶性は極めて低く（約15mg/100ml）、いまだ満足できるものではない。また、同様にして、2位のフィチル基をアルコールで置換した2-ヒドロキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール（以下、「TMC-2-置換メタノール」という）も開発された。このTMC-2-置換メタノールは、約100mg/100mlの水溶性を有し、トロロックスの約6.3倍の水溶性を示すが、このような比較的高い水溶性をもってしても、例えば、患者に1gを投与するためには、1リットルという多量の水に溶解して用いなければならない、水溶性がなお不十分であるという問題があった。

25 本発明は上記従来技術の有する問題点に鑑みなされたものであり、そ

の目的とするところは、副作用を伴うことなく少用量で効果的に作用し、炎症性腸疾患を予防、または病態を改善、治癒しうる新規な炎症性腸疾患予防および治療剤を提供することにある。

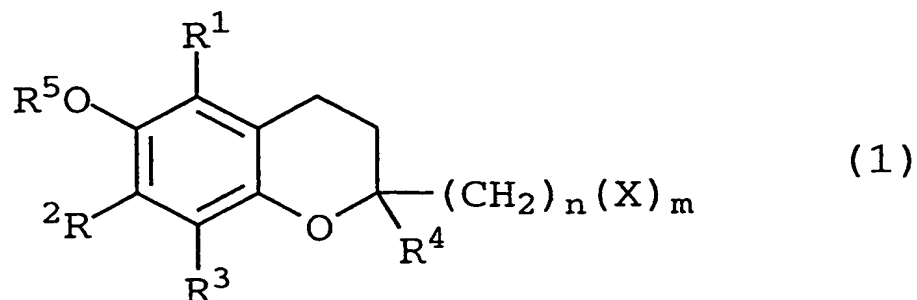
本発明の他の目的は、優れた抗酸化作用を有し炎症性腸疾患患部の腸粘膜におけるフリーラジカル反応を効果的に抑制、調節しうる新規な炎症性腸疾患予防および治療剤を提供することにある。

本発明のさらに他の目的は、有効成分を高濃度で含有する水性製剤とすることができる新規な炎症性腸疾患予防および治療剤を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、先に、水溶性が不十分なTMC-2-置換アルコールの2位の水酸基に糖を結合させることによって高い水溶性を有するクロマノール配糖体を合成することに成功していたが（特開平7-118287号公報）、今回、驚くべきことに、該クロマノール配糖体を有効成分とする炎症性腸疾患予防および治療剤が、優れた抗酸化作用、抗フリーラジカル作用を有し、潰瘍性大腸炎やクローン病等の炎症性腸疾患の予防、治療に極めて有効であることを見出し本発明を完成した。

即ち、本発明は、下記一般式（1）



(ただし、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同一または異なる水素原子または低級アルキル基を表し、 R^5 は水素原子、低級アルキル基または低級アシル基を表し、 X は糖残基中の水酸基の水素原子が低級アルキル基または低級アシル基で置換されていてもよい単糖残基またはオリゴ糖残基を表し、 n は0～6の整数であり、および m は1～6の整数である)で表されるクロマノール配糖体を有効成分とする炎症性腸疾患予防および治療剤である。

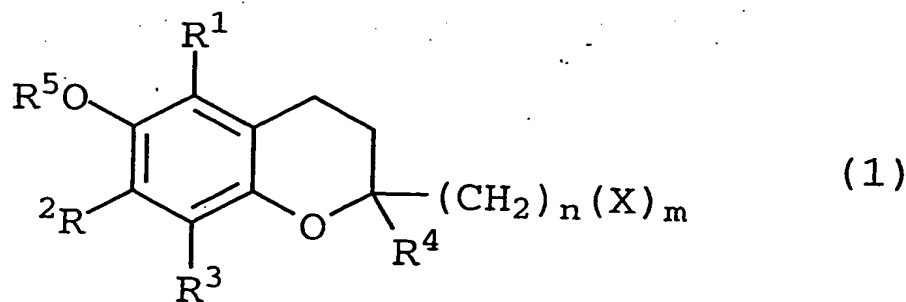
本発明はまた、前記クロマノール配糖体は2-(α -D-グルコピラノシル)メチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オールである前記炎症性腸疾患予防および治療剤である。

本発明はさらに、前記炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎またはクローン病である前記炎症性腸疾患予防および治療剤である。

また、本発明は、水性製剤である前記炎症性腸疾患予防および治療剤である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の炎症性腸疾患予防および治療剤は、下記一般式(1)



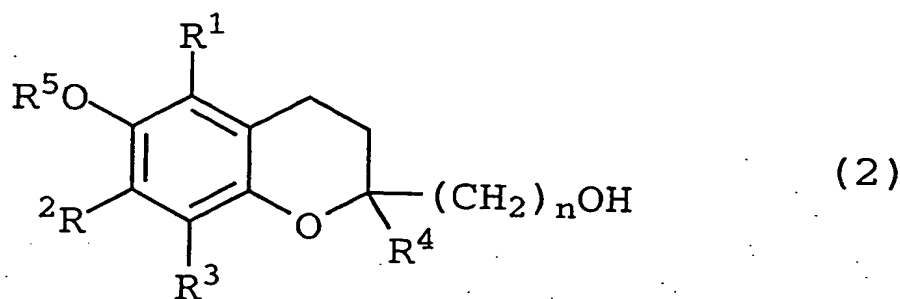
(ただし、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は同一または異なる水素原子または低級アルキル基を表し、 R^5 は水素原子、低級アルキル基または

低級アシル基を表し、Xは糖残基中の水酸基の水素原子が低級アルキル基または低級アシル基で置換されていてもよい単糖残基またはオリゴ糖残基を表し、nは0～6の整数であり、およびmは1～6の整数である)で表されるクロマノール配糖体を有効成分とすることを特徴とするものである。

前記一般式(1)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の低級アルキル基としては、炭素原子数が1～8、好ましくは1～6の低級アルキル基がよく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等が挙げられる。これらの中では、メチル基またはエチル基が好ましい。また、 R^5 の低級アシル基としては、炭素原子数が1～8、好ましくは1～6の低級アシル基がよく、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル等が挙げられる。これらの中では、アセチル基、プロピオニル基またはブチリル基が好ましい。また、Xの単糖残基としては、グルコース、ガラクトース、フコース、キシロース、マンノース、ラムノース、アラビノース、リキソース、リボース、アロース、アルトロース、イドース、タロース、デオキシリボース、2-デオキシリボース、キノボース、アベクオース等の糖残基が挙げられる。Xのオリゴ糖残基としては、上記単糖が2～4個結合したもの、例えばマルトース、ラクトース、セロビオース、ラフィノース、キシロビオース、スクロースの糖残基等が挙げられる。これらの中ではグルコース、ガラクトース、フコース、キシロース、ラムノース等の単糖残基が好ましい。また、Xの糖残基中の水酸基の水素原子は低級アルキル基、好ましくは炭素原子数が1～8の低級アルキル基、または低級アシル基、好

ましくは炭素原子数が1～10の低級アシル基で置換されていてもよい。さらに、nは0～6、好ましくは1～4の整数であり、mは1～6、好ましくは1～3の整数である。一般式(1)で表されるクロマノール配糖体の好ましい例としては、2-(α -D-グルコピラノシル)メチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール、2-(α -D-ガラクトピラノシル)メチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール、2-(β -L-フコピラノシル)メチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール、2-(α -L-ラムノピラノシル)メチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール、2-(β -D-キシロピラノシル)メチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール等が挙げられる。

本発明に用いるクロマノール配糖体は、例えば特開平7-118287号公報に記載の方法により、下記一般式(2)：



(ただし、式中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及びnは前記と同義である)で表される2-置換アルコール及びオリゴ糖類、可溶性澱粉、澱粉またはシクロデキストリンを相当する糖転位作用を触媒する酵素の存在下に反応させ、2-置換アルコールの2位の水酸基に対して特異的に糖の特定の水酸基を結合させることからなる酵素反応によって製造できる(酵素法)。

上記反応において原料として用いられる一般式(2)で表される2-置換アルコール(以下、単に「2-置換アルコール」という)は公知の物質であり、例えば、特公平1-43755号公報や特公平1-49135号公報等の開示された方法により得ることができる。また、例えば、一般式(2)中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 がメチル基、 R^5 が水素原子であり、 n が1である2-置換アルコールは、トロロックスを水素化リチウムアルミニウムの存在下においてジエチルエーテル中で加熱還流処理すること等により容易に得ることができる。

上記反応において使用される糖転位作用を触媒する酵素は、当該反応に用いる糖の種類によって以下のように使い分けることが好ましい。

(1) 2-置換アルコールに α -結合でグルコース残基を結合させる場合：

(a) マルトースからマルトテトラオース位のマルトオリゴ糖に対しては α -グルコシダーゼ(α -glucosidase, EC 3.

2. 1. 20)を作用させることが望ましい。 α -グルコシダーゼとしては、ほぼ全ての起源由来のものを用いることができ、具体的

には、東洋紡績株式会社製のサッカロマイセス属(*Saccharomyces* sp.)由来の α -グルコシダーゼ、オリエンタル

酵母工業株式会社製のサッカロマイセス セロビイシエ(*Saccharomyces cerevisiae*)由来の α -グルコシ

ダーゼ、天野製薬株式会社製のアスペルギルス ニガー(*Aspergillus niger*)由来の α -グルコシダーゼ、和光純

薬工業株式会社製のサッカロマイセス属(*Saccharomyces* sp.)由来の α -グルコシダーゼ、シグマ(SIGMA)

製のベーカー イースト(*Bakers yeast*)由来の α -グルコシダーゼ、バチルス属(*Bacillus*)由来の α -グル

コシダーゼ等が挙げられる。

(b) 可溶性澱粉または澱粉に対しては4- α -グルカノトランスフェラーゼ (4- α -D-glucanotransferase, EC 2. 4. 1. 25) を作用させることが望ましい。

5 (2) 2-置換アルコールに α -結合でグルコース残基またはマルトオリゴ糖残基を結合させる場合：

(a) マルトオリゴ糖、可溶性澱粉、澱粉またはシクロデキストリン (α 、 β 、 γ) などに対してはシクロデキストリングルカノトランスフェラーゼ (cyclodextrin glucanotransferase, EC 2. 4. 1. 19) を作用させることが望
10 ましい。代表的な例としては、天野製薬株式会社製のバチルス マセランス (*Bacillus macerans*) 由来のシクロデキストリングルカノトランスフェラーゼ、株式会社林原生物化学研究所製のバチルス ステアロサーモフィラス (*Bacillus*
15 *stearothermophilus*) 由来のシクロデキストリングルカノトランスフェラーゼ、その他にはバチルス メガテリウム (*Bacillus megaterium*)、バチルス
サーキュランス ATCC 9995 (*Bacillus circulans* ATCC 9995) 由来のシクロデキストリング
20 ルカノトランスフェラーゼなどが挙げられる。

(3) 2-置換アルコールに β -結合でグルコース残基を結合させる場合：

(a) セロビオース、カードランまたはラミナランなどの β -結合よりなるオリゴ糖に対しては β -グルコシダーゼ (β -glucosidase, EC 3. 2. 1. 21) を作用させることが望まし
25 い。

(b) リン酸存在下のセロビオースに対してはセロビオース ホスホ
リラーゼ (cellobiose phosphorylase,
EC 2. 4. 1. 20) を作用させることが望ましい。

(4) 2-置換アルコールに α -結合でガラクトース残基を結合させる
5 場合 :

(a) メリビオースまたはラフィノースなどに対しては α -ガラクト
シダーゼ (α -galactosidase, EC 3. 2. 1. 2
2) を作用させることが望ましい。

(5) 2-置換アルコールに β -結合でガラクトース残基を結合させる
10 場合 :

(a) ラクトースなどに対しては β -ガラクトシダーゼ (β -gal
actosidase, EC 3. 2. 1. 23) を作用させること
が望ましい。

(b) アラビノガラクタンなどに対してはエンドー1, 4- β -ガラ
15 クタナーゼ (Endo-1, 4- β -galactanase, E
C 3. 2. 1. 89) を作用させることが望ましい。

(6) 2-置換アルコールに β -結合でフラクトース残基を結合させる
場合 :

(a) ショ糖、ラフィノースまたはメリビオースなどに対してはレバ
20 ンシュークラーゼ (levansucrase, EC 2. 4. 1.
10) を作用させることが望ましい。

(b) ショ糖に対しては β -フルクトフラノシダーゼ (β -fruc
tofuranosidase, EC 3. 2. 1. 26) を作用さ
せることが望ましい。

(c) イヌリンなどに対してはイヌリンフルクトトランスフェラーゼ
25 (inulin fructotransferase, EC 2.

4. 1. 93) を作用させることが望ましい。

上記反応における反応条件は、使用するクロマノール配糖体や酵素の種類によって異なるが、例えば、一般式(1)中のmが1であるクロマノール配糖体を α -グルコシダーゼを用いて合成する場合には、2-置換アルコールを糖溶液に溶解させることが望ましい。そのためには有機溶媒の添加が望ましく、例えば、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、アセトン、及びアセトニトリルなどが挙げられ、 α -グルコシダーゼの転移活性を高める点を考慮すると、ジメチルスルホキシドやN, N-ジメチルホルムアミドが好ましく使用される。有機溶媒の添加濃度は、1~50 (v/v) %であり、反応効率を考えると5~35 (v/v) %であることが好ましい。

2-置換アルコールの濃度は、反応液中において飽和濃度若しくはそれに近い濃度にするのが望ましい。用いる糖の種類はマルトースからマルトテトラオース位の低分子のものが良く、好ましくはマルトースである。糖の濃度は1~70 (w/v) %、好ましくは30~60 (w/v) %である。pHは4.5~7.5、好ましくは5.0~6.5である。反応温度は10~70℃、好ましくは30~60℃である。反応時間は1~40時間、好ましくは2~24時間である。但し、これらの条件は使用する酵素量等により影響をうけることはいうまでもない。反応終了後、反応液をXAD (オルガノ株式会社) を担体として用いたカラムクロマトグラフィーで処理することにより、目的とするクロマノール配糖体が高純度で得られる。

また、例えば、一般式(1)中のmが1であるクロマノール配糖体をシクロデキストリングルカノトランスフェラーゼを用いて合成する場合の反応条件としては、2-置換アルコールを糖溶液に溶解させることが望ましい。そのためには有機溶媒の添加が望ましく、ジメチルスルホキ

シド、N、N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、アセトン及びアセトニトリルなどが挙げられる。添加する有機溶媒の濃度は1～50 (v/v) %、好ましくは反応効率を考えると5～35 (v/v) %である。2-置換アルコールの濃度は反応液中において、飽和濃度もしくはそれに近い高い濃度にするのが望ましい。

上記反応において用いられる糖の種類としては、マルトトリオース以上の重合度を持つマルトオリゴ糖、可溶性澱粉、澱粉およびシクロデキストリン (α 、 β 、 γ) などが好ましく挙げられる。糖の濃度は1～70 (w/v) %、好ましくは5～50 (w/v) %である。pHは4.5～8.5、好ましくは5.0～7.5である。反応温度は10～70℃、好ましくは30～60℃である。反応時間は1～60時間、好ましくは2～50時間である。但し、これらの条件は使用する酵素量により影響を受ける。このような反応により得られたクロマノール配糖体はmの数が1から8位の混合物となる。そこで、この混合物をグルコアミラーゼ (EC 3. 2. 1. 3) を用いて処理することによって、一般式 (1) 中のmが1であるクロマノール配糖体だけを得ることができる。この際の反応温度は20～70℃、好ましくは30～60℃であり、反応時間は0.1～40時間、好ましくは1～24時間である。但し、これらの条件は使用する酵素の量により影響を受ける。次に、上記グルコアミラーゼ処理後の液を、XAD (オルガノ株式会社) を担体として用いたカラムクロマトグラフィー処理することにより、一般式 (1) 中のmが1であるクロマノール配糖体が高純度で得られる。

一般式 (1) 中のmが2であるクロマノール配糖体を得る場合には、上記と同様の条件下で、シクロデキストリングルカノトランスフェラーゼによって得られる一般式 (1) におけるmが1から8位の混合物の形態を有するクロマノール配糖体に β -アミラーゼ (EC 3. 2. 1.

2) を作用させることにより、一般式 (1) における m が 1 または 2 であるクロマノール配糖体のみが得られる。この時の反応温度は 20 ~ 70℃、好ましくは 30 ~ 60℃であり、反応時間は 0.1 ~ 40 時間、好ましくは 1 ~ 24 時間である。但し、これらの条件は使用する酵素量により影響を受ける。β-アミラーゼ処理後の液は、XAD (オルガノ株式会社) を担体として用いたカラムクロマトグラフィー処理により、一般式 (1) における m が 2 であるクロマノール配糖体が高純度で得られると同時に、一般式 (1) における m が 1 であるクロマノール配糖体も得られる。

一般式 (1) における m が 3 以上であるクロマノール配糖体を得る場合には、上記と同様の条件下で、シクロデキストリングルカノトランスフェラーゼによって得られる一般式 (1) における m が 1 から 8 位の混合物の形態を有するクロマノール配糖体を、HPLC を用いた分取クロマトグラフィーなどで処理することにより、高純度のクロマノール配糖体が各 m 毎に得ることができる。

上記実施態様では 2-置換アルコールにグルコース残基やマルトオリゴ糖残基を糖残基として結合させる場合の態様を記載したが、ガラクトース残基を糖残基として 2-置換アルコールに結合させることによる態様も本発明では好ましく使用できる。このような態様においては、上記糖転位作用を触媒する酵素の項において説明したように、ラクトース (乳糖) 等を糖として使用する際には β-ガラクトシダーゼを酵素として使用し、アラビノガラクトン等を糖として使用する際にはエンド-1, 4-β-ガラクタナーゼを酵素として使用する以外は上記実施態様と同様の操作を行うことによって、目的とするクロマノール配糖体が高純度で得られる。

一方、本発明に用いるクロマノール配糖体は、特願平 9-77918

号公報に記載の方法により、前記 2-置換アルコールの 6 位の水酸基を保護基で保護したもの（以下「糖受容体」という）とアノマー位に脱離基を導入し他の水酸基を保護基で保護した糖の誘導体（以下、「糖供与体」という）とを縮合反応させることによって製造できる（有機合成法）。

上記反応において使用される糖受容体の 6 位の水酸基を保護する保護基としては、アセチル基、ベンゾイル基、ピバロイル基、クロロアセチル基、レプリノイル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、アリル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、トリメチルシリル基およびトリチル基等が挙げられ、特にアセチル基およびベンゾイル基が好ましい。

上記反応において使用される糖供与体のアノマー位に導入される脱離基としては、塩素、臭素やフッ素等のハロゲン原子、チオメチル基、チオエチル基やチオフェニル基等の硫黄化合物およびトリクロロアセトイミド基などが挙げられ、特に臭素、塩素、チオメチル基、チオエチル基、チオフェニル基およびトリクロロアセトイミド基が好ましい。また、アノマー位以外の水酸基を保護する保護基としては、アセチル基、ベンゾイル基、ピバロイル基、クロロアセチル基及びレプリノイル基等のアシル系保護基、およびベンジル基、p-メトキシベンジル基、アリル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、トリメチルシリル基及びトリチル基等のエーテル系保護基が挙げられ、中でもアシル系保護基、特にアセチル基が好ましい。

これらの糖供与体は、周知の方法により糖の全ての水酸基へ保護基を導入し、次いでアノマー位を脱離基に置換することにより容易に調製することができる。

上記糖受容体と糖供与体の縮合反応について示せば、まず、糖受容体

と糖供与体を非極性溶媒に溶解する。糖受容体と糖供与体の仕込量は、糖受容体に対する糖供与体のモル比が1.0～1.5、好ましくは1.1～1.3がよい。非極性溶媒としては、塩化メチレン、ベンゼン等が挙げられる。

5 次に、無水条件下で活性化剤の存在下で糖供与体及び糖受容体の縮合反応を行う。活性化剤としては、三フッ化ホウ酸・エーテル錯体、過塩素酸銀、トリフルオロメタンスルホン酸銀、臭化水銀、シアン化水銀、N-ヨードコハク酸イミド・トリフルオロメタンスルホン酸、ジメチルメチルチオスルホニウムトリフラート、p-トルエンスルホン酸等が挙げられ、特に、臭素を糖誘導体の脱離基として使用した場合には過塩素酸銀等の重金属塩を使用することが好ましい。反応温度は5～30℃、
10 好ましくは10～25℃がよく、反応時間は12～48時間、好ましくは20～30時間がよい。

次いで得られた反応物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー等で精製し、保護基を水酸化ナトリウムおよびメタノール性塩酸等で脱保護することにより、目的のクロマノール配糖体を得ることができる。

15 上記酵素法または有機合成法により得られたクロマノール配糖体は、一般的に、極めて高い水溶性（約100g/100ml）を有し、かつ油溶性にも富む（オクタノール/水系分配係数>3）両親媒性分子である。
20 いかえると、本発明によるクロマノール配糖体は、高い脂質親和性を備えた水溶性ビタミンEであるといえることができる。したがって、本発明によるクロマノール配糖体は、従来の水に不溶性あるいは貧溶性のビタミンE誘導体とは異なり、水に溶解して使用しても高い脂質親和性を保つので、細胞膜を透過しさらに細胞内にも入ることができ、生体内の抗酸化防御系を補強し、患部腸粘膜におけるフリーラジカル反応を
25 効果的に抑制、調節して、炎症性腸疾患の病態を飛躍的に改善する。ま

た、上記反応により得られたクロマノール配糖体は、熱安定性およびpH安定性に関してもトコフェロール、トロロックスまたは2-置換アルコールに比べて著しく向上するものである。

本発明の炎症性腸疾患の予防および治療剤は、前記クロマノール配糖体
5 体に製薬上許容される担体を配合して経口投与用または非経口投与用組成物として患者に投与できる。本剤を経口投与用とする場合には、前記クロマノール配糖体を適当な添加剤、例えば、乳糖、ショ糖、マンニト、トウモロコシデンプン、合成もしくは天然ガム、結晶セルロース等の賦形剤、デンプン、セルロース誘導体、アラビアゴム、ゼラチン、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボシキメチルセルロースカルシウム、カルボシキメチルセルロースナトリウム、デンプン、コーンスターチ、アルギン酸ナトリウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム等の滑沢剤、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウム等の充填剤または希
10 釈剤等と適宜混合して、錠剤、散剤（粉末）、丸剤、および顆粒剤等の固型製剤にすることができる。また、硬質または軟質のゼラチンカプセル等を用いてカプセル剤としてもよい。これらの固型製剤には、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、セルロースアセテートフタレート、メタアクリレートコポリマー等の被覆用基剤を用いて腸溶性被覆を
15 施してもよい。さらに、前記クロマノール配糖体を、精製水等の一般的に用いられる不活性希釈剤に溶解して、必要に応じて、この溶液に浸潤剤、乳化剤、分散助剤、界面活性剤、甘味料、フレーバー、芳香物質等を適宜添加することにより、シロップ剤、エリキシル剤等の液状製剤と
20 することもできる。

また、本発明の炎症性腸疾患の予防および治療剤を非経口投与用とす

る場合には、前記クロマノール配糖体を精製水、リン酸緩衝液等の適当な緩衝液、生理的食塩水、リンガー溶液、ロック溶液等の生理的塩類溶液、エタノール、グリセリン及び慣用される界面活性剤等と適当に組み合わせた滅菌された水溶液、非水溶液、懸濁液、リポソームまたはエマルジョンとして、好ましくは注射用滅菌水溶液として、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内、腸内等に投与される。この際、液状製剤は、生理学的なpH、好ましくは6～8の範囲内のpHを有することが好ましい。

さらに、本発明の炎症性腸疾患の予防および治療剤は、ペレットによる埋め込み、または坐薬用基剤を用いた坐薬として投与されることも可能である。

上述したうち、好ましい投与形態や投与経路などは、担当の医師によって選択される。

本発明の炎症性腸疾患の予防および治療剤に含まれるクロマノール配糖体の濃度は、投与時の形態、病気の種類や重篤度や目的とする投与量などによって様々であるが、一般的には、原料の全重量に対して0.1～100重量%、好ましくは20～90重量%である。特に、本発明の製剤が経口投与される場合には、原料の全重量に対して10～100重量%、好ましくは20～90重量%であり、非経口投与される場合には、原料の全容量に対して0.1～90容量%、好ましくは1～80容量%であることが好ましい。この際、クロマノール配糖体の濃度が前記上限値を超えると、過剰な投与量に見合った病態改善効果が得られず好ましくなく、クロマノール配糖体の濃度が前記下限値未満であると、病態改善効果が十分に期待できずやはり好ましくない。

本発明の炎症性腸疾患の予防および治療剤の投与量は、患者の年齢、体重及び症状、目的とする投与形態や方法、治療効果、および処置期間等によって異なり、正確な量は医師により決定されるものであるが、通

常、 $0.01 \sim 10000 \text{ mg/kg}$ 体重/日のクロマノール配糖体の投与量の範囲である。本発明の炎症性腸疾患の予防および治療剤が経口投与される場合には、クロマノール配糖体の投与量換算で、 $0.1 \sim 10000 \text{ mg/kg}$ 体重/日の投与量の範囲で1日に1～3回分けて投与される。この際、1日当たりの経口投与量が多い場合には、1回に複数個の錠剤等の製剤を投与してもよい。また、本発明の炎症性腸疾患の予防および治療剤を非経口投与する場合には、クロマノール配糖体の投与量換算で、 $0.01 \sim 1000 \text{ mg/kg}$ 体重/日の投与量になるように1日に1～3回分けて投与される。

次に本発明の炎症性腸疾患の予防および治療剤の薬理効果を、動物を用いた薬理試験によりさらに詳細に説明する。

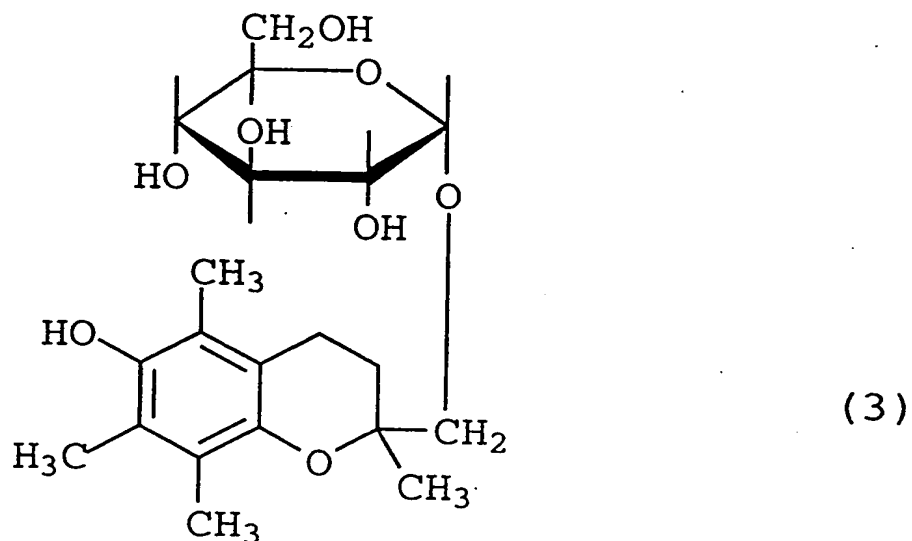
TNB惹起性大腸炎における病変抑制効果

トリニトロベンゼンスルホン酸（TNB）惹起性大腸炎はヒトの炎症性腸疾患、特にクローン病に類似しているといわれている。このモデルでは、組織中への好中球浸潤の指標であるmyeloperoxidase（MPO）活性がTNB投与初期より大腸粘膜中において著明に増加し、その後腸管の浮腫、びらん、壊死を含む全層性炎症が生じる。この粘膜病変においては、脂質過酸化の指標であるチオバルビツール酸

（TBA）反応物質も増加し、逆にSOD活性、グルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）活性、 α -トコフェロールといった抗酸化物質が低下している。同モデルを用いて、クロマノール配糖体によるTNB惹起性大腸炎の病変抑制効果を調べた。

クロマノール配糖体として、特開平7-118287号公報の実施例1に記載の方法で製造した下記式（3）で示される2-（ α -D-グルコピラノシル）メチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オール（TMG）を、水溶液中に 20 mg/ml 、 2 mg/ml および

0. 2 mg/ml の濃度で完全に溶解して注腸用製剤とした。



7週令の190～210gのウイスター系雄性ラットを1群6匹として使用し、48時間絶食後、50%エタノールに溶解した120mg/mlのTNBを1ml/kg注腸投与した。その後、上記で調整したTMG製剤を毎日1ml腹腔内投与し、1週間後の体重増加量、ならびに肛門側8cm領域の大腸のDamage Score、湿重量、TBA反応物質およびMPO活性を評価した。

これらの結果を、TNBの代わりに生理食塩水を同量投与したノーマル群、およびTNB大腸炎惹起後TMG製剤の代わりに生理食塩水を同量ずつ投与したコントロール群の結果とともに表1および2に示す。なお、上記評価項目のうち、Damage Score、TBA反応物質およびMPO活性は、以下の方法により測定した。

(1) Damage Score 評価法

大腸粘膜面の病変をMorrisの分類 (G. P. Morris, et al. : Gastroenterology, 96 (1989) 7

95-803)に従い、0～5点に分類し、さらに大腸粘膜側癒着の程度を0～3点(0:癒着なし、1:非連続性の癒着あり、2:連続性の癒着あり、3:塊状の癒着あり)に分類し両者を合計して評価した。

(2) TBA反応物質測定法

5 Ohkawa法により測定した(H. Ohkawa, et al.: Anal. Biochem., 95 (1979) 351-358)。大腸8cm分の粘膜を(10mMリン酸緩衝液+30mM塩化カリウム溶液) 1.5mlでホモジネートしそのうち0.2mlに蒸留水0.6ml
10 1および8.1%ナトリウムジサルフェート0.2mlを加え、pH 3.5の20%酢酸緩衝液1.5ml、0.8%TBA 1.5mlおよび1%BHT 40μlを加え、95℃で1時間加熱した後10分間冷却する。さらに、蒸留水1.0mlおよびブタノールピリジン(ブタノール:ピリジン=15:1) 5.0mlを加え攪拌した。これを室温で3000rpmで10分間遠心し、得られた上清を波長535nmにて分
15 光光度計で吸光度を測定した。大腸粘膜ホモジネート0.2mlおよび蒸留水0.6mlの代わりに蒸留水0.8mlとしたものをブランク、蒸留水0.3mlおよびTEP 0.5mlとしたものを標準として、両者から検量曲線を得て検体のTBA反応物質を測定した。

(3) MPO活性測定法

20 oージアニシジン-過酸化水素反応により測定した(J. E. Krawisz, et al.: Gastroenterology, 87 (1984) 1344-1350)。大腸8cm分の粘膜を(10mMリン酸緩衝液+30mM塩化カリウム溶液) 1.5mlでホモジネートし、そのうち1.0mlを4℃、15000rpmで15分間超遠心分離し、得られた沈殿物に300μlの0.5%HTAB(50mMリン
25 酸緩衝液)を加え、再溶解する。これをさらに4℃、15000rpm

で15分間超遠心分離し、得られた上清を検体とした。pH6.0の50mMリン酸カリウム緩衝液に16.7mgの α -ジアニシジンジヒドロクロライドを溶解し、さらに0.5%過酸化水素水100 μ lを混合して調製した反応溶液950 μ lに、検体50 μ lを加え、波長460nmにおける吸光度変化を分光光度計で測定した。25℃で1分間あたり1 μ molの過酸化水素水を変化させるMPOの量を1単位(U)とした。

表1

		体重増加量 (g/1週間)	Damage Score	湿重量 (g/8cm)
ノーマル群		93.5	0	0.58
コントロール群		17.5	7.25	2.6
TMG投与群	20mg/ml	57	4	0.86
	2mg/ml	64	3.75	1.15
	0.2mg/ml	63	4.75	1.06

表 2

		T B A 反応物質 (ng/ mg protein)	M P O 活性 (U/l / mg potein)
ノーマル群		0. 1 3	0. 1 9
コントロール群		0. 5 3	0. 7 4
TMG 投与群	2 0 mg / m l	0. 3 5	0. 4 8
	2 mg / m l	0. 3 8	0. 6 4
	0. 2 mg / m l	0. 3 1	0. 5 2

表 1 および表 2 より明らかなように、1 週間の体重増加は、TNB 惹起大腸炎モデル（コントロール群）で顕著に抑制されるが、TMG 製剤投与群ではかかる現象が改善された。また、TNB 惹起大腸炎モデルでは、Damage Score、湿重量、TBA 反応物質および MPO 活性のいずれも顕著に上昇するが、TMG 製剤投与群では、これらを有意に抑制した。

急性毒性試験

本発明の炎症性腸疾患の予防および治療剤について急性毒性試験を行い、その安全性を確認した。4～5 週令の ICR 系マウスを 1 群 3 匹として用い、クロマノール配糖体として上記と同じ TMG を 5 % アラビアゴム液に懸濁した後、TMG 換算で 500 mg / kg を経口投与して 1 週間観察した。この際、コントロール群として 5 % アラビアゴム液を

0. 3 ml 経口投与した。その結果、いずれの投与群においてもマウスの死亡例は認められなかった。

産業上の利用可能性

5 本発明の炎症性腸疾患の予防および治療剤は、水溶性で優れた抗酸化作用、抗フリーラジカル作用を有するクロマノール配糖体を有効成分とするので、炎症性腸疾患における病変を顕著に抑制し、病態を飛躍的に改善することができる。

10 また、本発明は、高い水溶性を有するクロマノール配糖体を有効成分とするので、固形製剤として用いるほか、有効成分を高濃度で含有する水性製剤とすることができ、少用量で患部に効果的に作用し、炎症性腸疾患を予防、治療することができるとともに、副作用を伴わないので極めて安全に使用することができる。

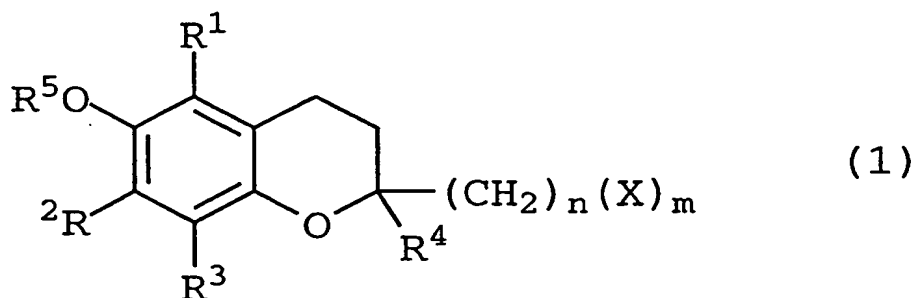
15

20

25

請求の範囲

1. 下記一般式(1)



(ただし、式中、R¹、R²、R³およびR⁴は同一または異なる水素原子または低級アルキル基を表し、R⁵は水素原子、低級アルキル基または低級アシル基を表し、Xは糖残基中の水酸基の水素原子が低級アルキル基または低級アシル基で置換されていてもよい単糖残基またはオリゴ糖残基を表し、nは0～6の整数であり、およびmは1～6の整数である)で表されるクロマノール配糖体を有効成分とする炎症性腸疾患予防および治療剤。

15

2. 前記クロマノール配糖体は2-(α-D-グルコピラノシル)メチルー2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-6-オールである請求の範囲第1項記載の炎症性腸疾患予防および治療剤。

20

3. 前記炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎またはクローン病である請求の範囲第1項または第2項記載の炎症性腸疾患予防および治療剤。

4. 水性製剤である請求の範囲第1～3項記載の炎症性腸疾患予防および治療剤。

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04544

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/70, A61K9/08 // C07H15/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/70, A61K9/08 // C07H15/26

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 7-118287, A (CCI Corp.), May 9, 1995 (09. 05. 95) & EP, 611152, A	1 - 4
Y	JP, 5-294834, A (Teijin Ltd.), November 9, 1993 (09. 11. 93) (Family: none)	1 - 4
Y	JP, 8-253466, A (Bayer AG.), October 1, 1996 (01. 10. 96) & EP, 731099, A	1 - 4
Y	JP, 7-316150, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), December 5, 1995 (05. 12. 95) (Family: none)	1 - 4
Y	JP, 7-112980, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), May 2, 1995 (02. 05. 95) & EP, 640609, A	1 - 4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 13, 1998 (13. 02. 98)

Date of mailing of the international search report

February 24, 1998 (24. 02. 98)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04544

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 8-510253, A (Sepracor, Inc.), October 29, 1996 (29. 10. 96) & WO, 94-26259, A & EP, 711159, A & US, 5629337, A	1 - 4
Y	JP, 6-157310, A (Eli Lilly and Co.), June 3, 1994 (03. 06. 94) & EP, 578477, A & US, 5294630, A	1 - 4
Y	JP, 6-65222, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), March 8, 1994 (08. 03. 94) & WO, 93-24472, A & EP, 600092, A & US, 5639770, A	1 - 4
Y	JP, 5-246847, A (Eisai Co., Ltd.), September 24, 1993 (24. 09. 93) (Family: none)	1 - 4

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 97/04544

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.[°] A61K31/70, A61K9/08 // C07H15/26

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.[°] A61K31/70, A61K9/08 // C07H15/26

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 7-118287, A (シーシーアイ株式会社) 9. 5日. 1995 (09. 05. 95) & EP, 611152, A	1-4
Y	J P, 5-294834, A (帝人株式会社) 9. 11月. 199 3 (09. 11. 93) (ファミリーなし)	1-4
Y	J P, 8-253466, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフ ト) 1. 10月. 1996 (01. 10. 96) & EP, 73 1099, A	1-4
Y	J P, 7-316150, A (小野薬品工業株式会社) 5. 12 月. 1995 (05. 12. 95) (ファミリーなし)	1-4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 02. 98

国際調査報告の発送日

24.02.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 C

9551

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 7-112980, A (小野薬品工業株式会社) 2. 5月. 1995 (02. 05. 95) & EP, 640609, A	1-4
Y	JP, 8-510253, A (セブラコール・インコーポレーテッド) 29. 10月. 1996 (29. 10. 96) & WO, 94-26259, A & EP, 711159, A & US, 5629337, A	1-4
Y	JP, 6-157310, A (イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 3. 6月. 1994 (03. 06. 94) & EP, 578477, A & US, 5294630, A	1-4
Y	JP, 6-65222, A (大塚製薬株式会社) 8. 3月. 1994 (08. 03. 94) & WO, 93-24472, A & EP, 600092, A & US, 5639770, A	1-4
Y	JP, 5-246847, A (エーザイ株式会社) 24. 9月. 1993 (24. 09. 93) (ファミリーなし)	1-4